Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning

KLINISCHE ERFAHRUNGEN MIT DER IMMUNOELEKTROPHORESE

Ein Beitrag für den praktisch klinischen Gebrauch

INAUGURAL-DISSERTATION

zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von
EVA BAIGGER
Nürnberg

1963

1964 № 5

Dekan: Prof. Dr. G. THEISSING

Referent: Prof. Dr. N. HENNING

Tag der mündlichen Prüfung: 3. 10. 1963

Sonderabdruck

DIE MEDIZINISCHE WELT

SCHRIFTLEITUNG:
DOZ. DR. E. VOLHARD · DOZ. DR. P. MATIS · DR. F. KNUCHEL

ÄRZTLICHE WOCHENSCHRIFT · BEGRÜNDET VON FRANZ VOLHARD

FRIEDRICH-KARL SCHATTAUER-VERLAG · STUTTGART 1

SCHATTAUER-VERLAG

30. November 1963 / Nr. 48

Immunoelektrophoretische Phänomene bei der Analyse pathologischer Seren

I. Mitteilung: Befunde routinemäßiger Untersuchung eines unausgewählten Krankengutes

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. N. Henning)

F. SCHEIFFARTH, H. GÖTZ und E. BAIGGER

Für Literaturangaben:

Med. Welt 1963: 2442—2448

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536505_0008

Zur Frage der routinemäßigen Anwendung der Immunoelektrophorese im Rahmen klinischer Untersuchungen wurde aus unserem Arbeitskreis bereits Stellung genommen. Dort waren allerdings speziellere Interessen verfolgt worden, so die Bedeutung kombinierter Färbeverfahren oder quantitative Bestimmungen einzelner fermenttragender Serumfraktionen bei verschiedenen Krankheitsprozessen (19, 21, 26). Anererseits wurden mehrfach zur Bedeutung der Immunoelektrophorese als weitere Differenzierungsmethode von Serumeiweißkörpern zusammenfassende Beiträge (3, 7, 10, 13, 14, 15, 16, 18a, c) veröffentlicht.

In vorliegender Arbeit soll im wesentlichen über den praktischen klinischen Gebrauch der Immunoelektrophorese und über die Auswertung der mit ihr erzielbaren Befunde berichtet werden.

Es wurden hier deshalb lediglich die nicht gefärbten bzw. nur die mit Amidoschwarz darstellbaren Präzipitationsbefunde nach Immunoelektrophorese an einem unausgewählten Krankengut unter Berücksichtigung besonderer Kriterien ausgewertet. Dabei kam es vor allem darauf an, nichtphysio-

logische Proteine, wie sie im Rahmen krankhafter Prozesse mit Auswirkungen auf die Serumeiweißkörper auftreten können, zu erfassen und zu analysieren.

Untersuchungsgut: Aus einem unausgewählten Krankengut wurden insgesamt 82 Seren immunoelektrophoretisch untersucht, wobei aus Gründen der Kontrolle lediglich in Einzelfällen, abgesehen von der Proteinfärbung, kombinierte Färbemethoden zur Darstellung der Lipoide und auch der Kohlenhydrate angewandt wurden. Die Befunde wurden ergänzt durch die routinemäßigen Sonderuntersuchungen des Blutes, wie BKS, Serumlabilitätsteste (Takata, Thymol), Papierelektrophorese, in entsprechenden Fällen auch durch die Leberfunktionsproben, wie Galaktoseprobe und Bromsulphaleintest. Bei der Beurteilung der immunoelektrophoretischen Befunde wurde selbstverständlich auch die klinische Diagnose — die, soweit möglich, bioptisch gesichert war — mit berücksichtigt.

Die untersuchten Seren stammten von Patienten mit folgenden Erkrankungen:

1. 15 Fälle mit Lebererkrankungen (chronische Parenchymschäden, Zirrhosen, Hepatitis epidemica).
2. 3 Fälle mit Nephrose.
3. 6 Fälle mit Karzinomatose.
4. 5 Fälle mit Erkrankungen des hämatopoetischen Systems (lymphatische Leukämie, Myelomatose, perniciöse Anämie).
5. 4 Fälle mit fieberhaft entzündlichen Erkrankungen (Pyelitis, Pneumonie).
6. 14 Fälle mit Herz-Kreislauferkrankungen (Myokardinfarkt, Doppelinsuffizienz, Perikarditis, Endokarditis, Myokardfunktionsstörungen, Hypertonie).
7. 5 Fälle mit gesicherter Gastritis.
8. 3 Fälle mit Diabetes mellitus.
9. 20 Fälle mit verschiedenen Erkrankungen (Mycosis fungoides, neurologische Erkrankungen, Apoplexie, Claudicatio intermittens).

10. 7 Fälle mit vegetativer Dystonie und Durchuntersuchungen ohne Anhalt für pathologische Veränderungen.

Außerdem wurde für jeden Ansatz ein standardisiertes Normalserum untersucht.

Methoden

Immunoelektrophorese: Im Hinblick auf die inzwischen zahlreichen Angaben der technischen Einzelheiten dieser Methode, wird auf die einschlägige Literatur verwiesen (5, 6, 8, 20).

Papierelektrophorese: Die Papierelektrophorese wurde nach den Angaben von Grassmann und Hannig vorgenommen (9).

Ergebnisse und Diskussion

Vorbemerkungen: Die Bereicherung durch die immunoelektrophoretischen Ergebnisse liegt im wesentlichen darin, daß mit dieser Technik nicht nur die bekannten Serumproteine, wie sie etwa mit der Papierelektrophorese faßbar sind, beurteilt werden können, sondern daß hier eine Reihe definierter Unterfraktionen und auch abartige Eiweiße dargestellt werden können (Abb. 1).

Die Identifizierung der einzelnen Eiweißsysteme eines pathologischen Serums erfolgt in der Praxis durch den Vergleich mit dem Serum eines Gesunden, das unter denselben Bedingungen analysiert wurde. Zur Charakterisierung neu aufgetretener Fraktionen wird zunächst die Position innerhalb des Präzipitationsliniensystems einer Immunoelektrophorese berücksichtigt; es wird ferner geklärt, ob eine solche atypische Komponente Beziehung zu einer bekannten Unterfraktion aufnimmt, d. h. ob sie mit einer solchen verschmilzt, oder ob das pathologische Pro-

tein keine immunologische Verwandtschaft mit den physiologischen Serumfraktionen zeigt, d. h. ob die pathologische Fraktion die benachbarten Präzipita-

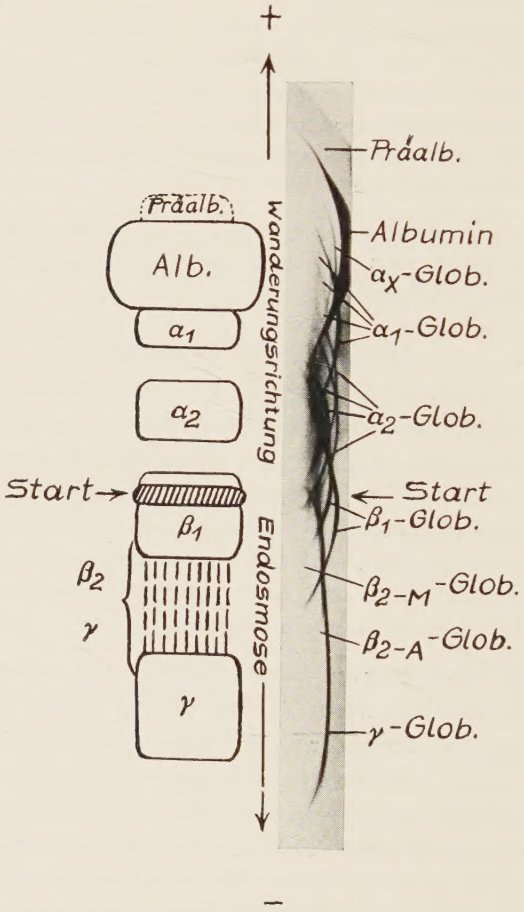


Abb. 1 stellt die agarelektrophoretische Analyse eines normalen Serums dar. Links eine halbschematische Darstellung der im Agar gewanderten Proteinkomplexe, rechts das Original einer normalen Immunoelektrophorese

tionslinien schneidet. Ferner kann durch die Anwendung verschiedener Färbeverfahren eine Charakterisierung der Proteidnatur erfolgen. Eine solche Beurteilung gestattet in gewissem Umfange die Zuordnung von pathologischen Eiweißkörpern zu bekannten Proteinsystemen.

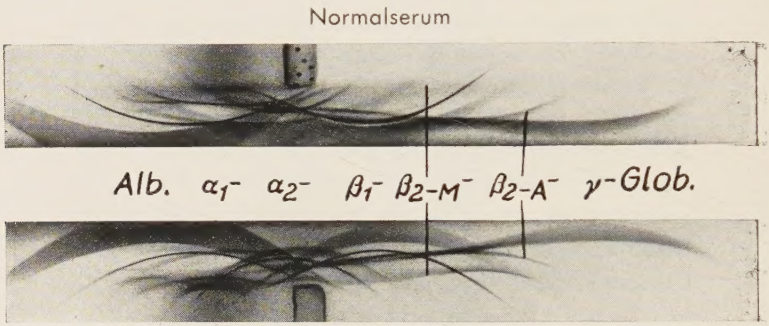
Besprechung der Ergebnisse:

Da für die Wiedergabe der immunoelektrophoretischen Ergebnisse eine entsprechende Interpretation notwendig ist, erscheint es uns angebracht, abweichend von der sonst üblichen Disposition, jeweils zugleich die Besprechung der Ergebnisse folgen zu lassen. Bei erster Durchsicht der hier untersuchten 82 Seren fallen zunächst einzelne Immunoelektrophoresen mit atypisch gelagerten Fraktionen, wie z. B. Myelomproteinen oder andere zusätzliche Komponenten, oder aber eine Anreicherung von sonst nur schwach darstellbaren Fraktionen, etwa der β-Makroglobuline, auf. Diese Phänomene sollen im Zusammenhang besprochen werden.

Im einzelnen läßt sich zu den entsprechenden papierelektrophoretischen Befunden eine Reihe wichtiger Besonderheiten feststellen, die sowohl im Zusammenhang mit den Serumlabilitätstesten, als auch der Krankheitsphase bzw. der Prozeßaktivität Bedeutung erlangen.

So findet sich mit Regelmäßigkeit bei schweren Leberparenchymschäden und Präzirrhosen neben einer Verstärkung der γ-Globulinfraktion eine deutliche Anreicherung des $\beta_{2\text{-M}}$- und häufig auch des $\alpha_{2\text{-M}}$-Präzipitates. Papierelektrophoretisch zeigt sich oft in dieseen Fällen eine wenig scharf begrenzte Komponente zwischen dem β- und γ-Globulin, die wahrscheinlich dem immuno-

elektrophoretisch faßbaren, vermehrten Makroglobulin entspricht (Abb. 2). Interessanterweise kann außerdem das Coeroluplasmin bei chronischen Leberparenchymschäden vielfach verstärkt angetroffen werden, während es in Fällen mit Zirrhose und hier wiederum vorwiegend in den Endstadien außergewöhnlich schwach auspräzipitiert ist. Schließlich wird bei solchen schweren Leberparenchymschäden durchweg die mit dem Albumin wandernde α_1-Fraktion vermindert angetroffen, die Albuminvorfraktion wird meist vermißt.



A b b. 2: Gegenüberstellung der Immunoelektrophorese eines Gesunden (oben) und eines Kranken mit Leberparenchymschädigung. Man erkennt deutlich bei dem pathologischem Serum die Anreicherung des $\beta_{2\text{-}M}$- und auch des $\beta_{2\text{-}A}$-Präzipitates, ganz abgesehen davon, daß die γ-Globulinfraktion ebenfalls ein Antigen-Überschußphänomen zeigt

Auf Grund eigener Verlaufsuntersuchungen darf geschlossen werden, daß das Zusammentreffen der verstärkten $\beta_{2\text{-}M}$- und der $\alpha_{2\text{-}M}$-Fraktionen, die Verminderung der übrigen α-Proteine, hier insbesondere des α_2-Coeruloplasmins und auch der α_1-Fraktionen, sowie schließlich die deutliche Hypalbuminämie eine ungünstige Prognose

erwarten lassen. Andererseits darf bei weniger ausgeprägten Kriterien dieser Art ein — hinsichtlich des Eiweißmetabolismus — noch besseres Kompensationsprinzip der Leber angenommen werden. Hartmann und Mitarb. (11, 12) haben bei ihren immunoelektrophoretischen Untersuchungen an Leberkranken, abgesehen von der verstärkten $\beta_{2\text{-M}}$- und der angereicherten $\alpha_{2\text{-M}}$-Fraktion in Einzelfällen auch atypische γ-Globuline beschrieben. Wir konnten dies im Rahmen der vorliegenden, wie im übrigen auch früherer Untersuchungen (18, 21) bei Leberparenchymerkrankungen nicht beobachten. Auch andere Autoren (10) beschreiben lediglich im Bereich der γ-Globuline eine Verstärkung der γ-Präzipitationslinie sowie der β_2-Unterfraktionen.

Bei Hepatitis mit Zeichen der Leberparenchymschädigung waren in unseren untersuchten Fällen neben einer stärkeren Betonung, d. h. breiter auspräzipitierten γ-Fraktion das $\beta_{2\text{-M}}$-, das $\alpha_{2\text{-M}}$- und das $\alpha_{2\text{-C}}$-Globulin, sowie das α-Lipoproteid vermehrt. Bei subchronischen Hepatitisformen fand sich außerdem das β_1-Siderophilin fast durchweg verstärkt. Diese Veränderungen bildeten sich nach Wochen zurück, am längsten ließ sich die verstärkte $\beta_{2\text{-M}}$-Fraktion nachweisen. Aus der Beobachtungstatsache, daß von den Serumlabilitätstesten die Thymolreaktion besonders lange positiv ausfällt, ist eine Beziehung zwischen dem $\beta_{2\text{-M}}$-Globulin und der positiven Thymolreaktion zu diskutieren. Allerdings handelt es sich bekanntlich hierbei um kein leberspezifisches Kriterium, da ja auch bei chronisch entzündlichen Prozessen, hier insbesondere bei Nierenerkrankungen eine Vermehrung von Makroglobulinen bei gleichzeitig pathologisch ausfallender Thymolreaktion aufgezeigt werden kann.

Die Deutung solcher Befunde bei schweren Leberparenchymerkrankungen stößt zunächst auf gewisse Schwierigkeiten. Es besteht zwar seit je kein Zweifel darüber, daß

die bekannten Serumeiweißveränderungen, wie sie bereits mit der Papierelektrophorese und klassischer Elektrophoresetechnik erzielt wurden, wie auch die pathologischen Serumlabilitätsteste Ausdruck einer schweren Störung des Eiweißstoffwechsels sind. Es ist auch insofern leicht eine Beziehung zum Funktionsausfall der Leber aufzuzeigen, als die Leber ja im Proteinstoffwechsel eine hervorragende Stellung einnimmt und, wie wir heute wissen, nicht nur als Bildungsstätte für die Serumalbumine gilt, sondern auch für eine Reihe von Globulinfraktionen, hier vor allem von α- und β-Globulinen. Somit läßt sich die Hypalbuminämie und auch die Verminderung der α-Fraktionen allein durch die funktionelle Insuffizienz der Leber bei solchen Erkrankungen erklären. Nicht völlig klar ist die Zunahme der β- und γ-Globuline, die in bestimmten Krankheitsstadien nicht nur eine relative, sondern eine absolute ist (Gesamteiweißerhöhung), ebenso wie das Auftreten zusätzlicher Proteine, wie sie papierelektrophoretisch in Form einer Zwischenfraktion im β-γ-Bereich nachzuweisen sind (17) und wie sie auch immunoelektrophoretisch von manchen Autoren (12) als atypische γ-Globuline beschrieben wurden. Es erhebt sich deshalb die Frage, ob diese Phänomene nicht etwa durch Abbauprodukte der geschädigten Leberzellen bedingt sein können (22, 24, 30a, b), oder ob nicht in gewissem Umfange auch immunologische Momente, zumindest als Teilfaktoren, an der Entstehung der Dysproteinämie beteiligt sind.

Über das Verhalten der Kupferfraktion bei Lebererkrankungen, sowie der kohlehydrattragenden α-Globuline wurde bereits an anderer Stelle berichtet (19, 21). Es hat demnach den Anschein, daß in der akuten Phase einer Lebererkrankung, etwa im Beginn einer Hepatitis, das Coeruloplasmin normal, bei subchronischen Leberparenchymschäden angereichert im Serum angetroffen wird, daß aber mit der Schwere des Leberparenchymschadens eine Abnahme dieser Fraktion bis zum fast völligen Schwund einhergeht. In ähnlicher Weise verhalten sich offensichtlich das Siderophilin sowie die Lipoproteide des α_1-Bereiches.

Bei den drei zur Verfügung gestandenen Seren von Kranken mit klinisch gesichertem nephrotischem Syndrom fielen bei immunoelektrophoretischer Analyse im wesentlichen quantitative Unterschiede gegenüber einem Normalserum auf. Obgleich solche quantitativen Differenzierungen mit dieser Methode insofern etwas unsicher sind, als die Präzipitatbildung im einzelnen jeweils von den optimalen Antigen-Antikörperquanten abhängig ist, so gibt es doch bestimmte Phänomene, die auf Konzentrationsunterschiede der einzelnen Komponenten in den untersuchten Seren schließen lassen. Auf Grund solcher Kriterien ließen sich bei den hier untersuchten Seren in Übereinstimmung mit den papierelektrophoretischen Befunden zunächst eine Hypalbuminämie, eine Zunahme aller α-, insbesondere aber der α_2-Fraktionen sowie eine Verminderung des γ-Globulins feststellen. Während die Albumin-Vorfraktion in den drei Fällen vermißt wurde, ließ sich eine, mit dem Albumin wandernde α_1-Globulinfraktion, wahrscheinlich das α_1-Lipoproteid, verstärkt nachweisen. Von den α_2-Unterfraktionen waren offensichtlich das $\alpha_{2\text{-M}}$-, sowie das α_2-Lipoproteid quantitativ am stärksten auspräzipitiert. Auf Grund von Kupferfärbungen war in einem Fall das α_2-Coeruloplasmin vermehrt, in beiden anderen Fällen, im Vergleich zu einem Normalserum nicht verändert, eher etwas vermindert nachweisbar (eine quantitative Coeruloplasminbestimmung war hier nicht durchgeführt worden). Außerdem ließ sich, trotz der schwächeren Ausbildung der Globulinfraktion, regelmäßig das β_2-Globulin verstärkt darstellen; die $\beta_{2\text{-A}}$-Fraktion fehlte in einem Serum, so daß im Verein mit der gleichzeitig starken Hypogammaglobulinämie ein symptomatisches Antikörpermangelsyndrom zu diskutieren war (Abb. 3).

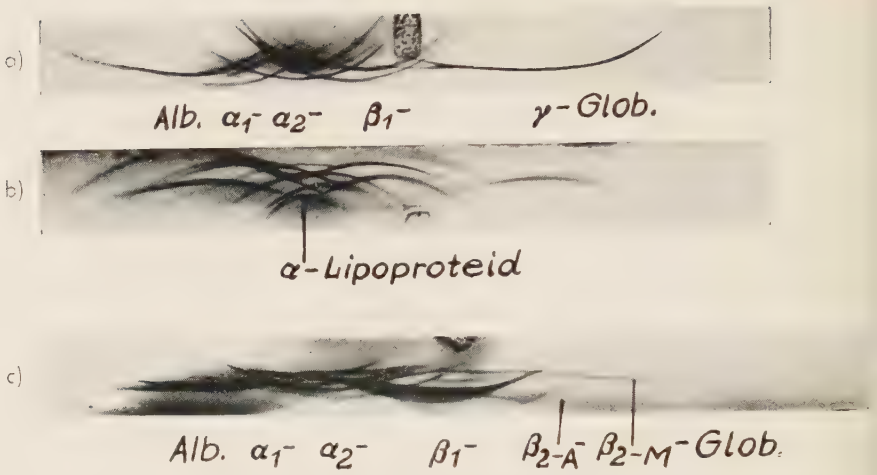


Abb. 3: Hier finden sich immunoelektrophoretische Bilder von Nephrotiker-Seren, wobei in den Analysen a u. b die Anreicherung der α-Proteide bei relativer Verminderung des Albumins und auch der γ-Globuline (welche in der Abb. b besonders hervortritt) auffällt. In Abb. 3c imponieren darüber hinaus die Vermehrung der β_2-Globuline bei praktischem Fehlen der γ-Globuline

Im Harn dieser Nephrotiker fanden sich, wenn auch nicht in genauer qualitativer und quantitativer Übereinstimmung, die hauptsächlichen Proteinkomponenten des Serums wieder. Nicht nachweisbar waren Makroglobuline des Serums. Diese Befunde stimmen im wesentlichen mit früheren, in der Literatur beschriebenen Ergebnissen überein (2, 29).

Die im Serum faßbaren Veränderungen beim nephrotischen Syndrom sind im wesentlichen wohl Ausdruck einer in den verschiedenen Stadien unterschiedlich ausgeprägten Permeabilitätsstörung der Glomerulusmembran. Hiermit erklärt sich zumindest die ausgeprägte Hypalbuminämie mit entsprechender Albuminurie und die dadurch resultierenden Kompensationsphänomene, die zunächst in der Znahme der Globuline, hier insbesondere der α-Globulinfraktionen, in Erscheinung tritt. Der anfängliche An-

stieg der β-γ-Globuline und die im weiteren Krankheitsverlauf permanente Zunahme von $\beta_{2\text{-M}}$-Globulinen können darüber hinaus Befunde eines chronischen Infektes darstellen. Ihre Anreicherung im Serum und ihr Fehlen im — selbst eiweißreichen — Harn läßt auf eine Unfähigkeit der Glomeruluspassage solcher makromolekularer Proteine schließen. Inwieweit auch der α-Globulinvermehrung die Bedeutung eines, hier allerdings akuten Infektphänomens — etwa im Rahmen eines akuten Schubes — zukommt, läßt sich auf Grund der bisher vorliegenden Analysen nicht ohne weiteres entscheiden. Schließlich ist aber beim nephrotischen Syndrom auch an eine primäre oder sekundäre Störung in den anabolen Eiweißstoffwechselfunktionen zu denken, womit u. U. der in späten Stadien häufig beobachtete γ-Globulin-Verlust zu erklären wäre.

Bei **neoplastischen Prozessen** konnten aus dem hier untersuchten Krankengut folgende immunoelektrophoretischen Besonderheiten erfaßt werden: sie bestanden in einer stärkeren Auspräzipitierung der α-Coeruloplasminfraktion, des α-Lipoproteids und auch des $\alpha_{2\text{-M}}$-Globulins. Bei einem offenbar metastasierenden Magenkarzinom war darüberhinaus die β_1-Siderophilinfraktion vermehrt. In vier von den untersuchten Karzinomseren fand sich auch eine γ-Globulinanreicherung, in einem Fall war das γ-Globulinpräzipitat nur außerordentlich schwach dargestellt; $\beta_{2\text{-A}}$- und $\beta_{2\text{-M}}$-Unterfraktionen fehlten. Unter Berücksichtigung der klinischen Befunde wurden Elektrophoreseveränderungen überhaupt nur in den Fällen festgestellt, in welchen klinisch die Zeichen einer Generalisation vorlagen (4 Kranke). Kein, oder nur ein wenig typischer immunoelektrophoretischer Befund ergab sich überall dort, wo ein lokal begrenztes Tumorwachstum anzunehmen war (2 Kranke).

Übereinstimmend mit den hier beobachteten stärkeren Präzipitationslinien für die α_2-Coeruloplasminfraktion konnten in früheren Untersuchungen an einem zwar

anderen, aber prinzipiell gleichartigen Krankengut, auf Grund von zusätzlichen Fermentmethoden, die tatsächliche Anreicherung des Coeruloplasmins bei einer Anzahl Karzinomkranker gefunden werden (19, 21).

Über die Möglichkeiten der Entstehung von Dysproteinämien bei malignen Prozessen haben wir an anderer Stelle, wenigstens mit Bezug auf die Besonderheiten im Bereich der α-Globuline, bereits hingewiesen (19, 21). Zu diskutieren bleibt allerdings auch hier, wie bei allen anderen schweren konsumierenden Erkrankungen, ob nicht auch Insuffizienzerscheinungen und Fehlanalysen der eiweißbildenden Elemente, wie im übrigen auch Superinfekte das Bild der Dysproteinämie mitprägen.

Bei einer Erkrankung von chronisch-lymphatischer Leukämie, wie auch bei einer malignen Retikulose mit Markverdrängung (Panmyelophthise der physiologisch medullären Systeme) wurden eine geringfügige Verminderung der Albumine, eine Vermehrung vorwiegend der α_2-Fraktionen mit besonders deutlicher Auspräzipitierung des Coeruloplasmins sowie eine Verstärkung der $\beta_{2\text{-}M}$-Fraktion beobachtet. Im Falle der malignen Retikulose war auch eine Anreicherung der γ-Globuline zu fassen. Die $\beta_{2\text{-}A}$-Fraktion war in beiden Seren stark vermehrt nachweisbar, was papierelektrophoretisch dem Auftreten eines β-γ-Zwischenproteins entsprach.

Oftmals findet man in späteren Stadien solcher Erkrankungen Zeichen einer Defektdysproteinämie, hier mit Fehlen der Immunproteine, nicht selten zugleich mit vermindertem Anteil der γ-Globuline (18 b, 25). Im Verein mit dem klinischen Bild, d. h. den Zeichen der Infektanfälligkeit bis zur vollkommenen Abwehrlosigkeit gegenüber pathogenen Keimen, läßt sich dann das bekannte Antikörpermangelsyndrom aufzeigen. Bei Berücksichtigung des jeweiligen immunoelektrophoretischen Befundes ergibt sich somit, daß die bei Retikulosen initialen Fieberreaktionen demnach eine andere Ursache zu haben scheinen als jene, die im Zusammenhang mit Infekten auftreten. Wahrscheinlich sind die initialen Fieberschübe an die Aktivität der das jeweilige Krankheitsbild

beherrschenden Zellelemente — Myeloblasten, Lymphozyten, Retikulumzellen, Plasmazellen usw. — gebunden.

Bei einem papierelektrophoretisch und klinisch gesicherten γ-**Myelom** ließ sich die Paraproteinfraktion im Bereich der γ-Globuline einwandfrei differenzieren. Dabei erschien die Myelomkomponente im Vergleich zum physiologischen γ-Globulin als etwa gleich schnell wandernde Komponente. Das β_2-Immunoglobulin ($\beta_{2\text{-A}}$) war in diesem Fall noch deutlich ausgeprägt, während die $\beta_{2\text{-M}}$-Fraktion fehlte. Im α_2-Bereich fielen eine Betonung des Makroglobulins und des Coeruloplasmins auf, außerdem waren ebenfalls im α_2-Bereich mindestens noch zwei Komponenten über die physiologische Anzahl der α-Präzipitationslinien hinaus nachweisbar (Abb. 4).

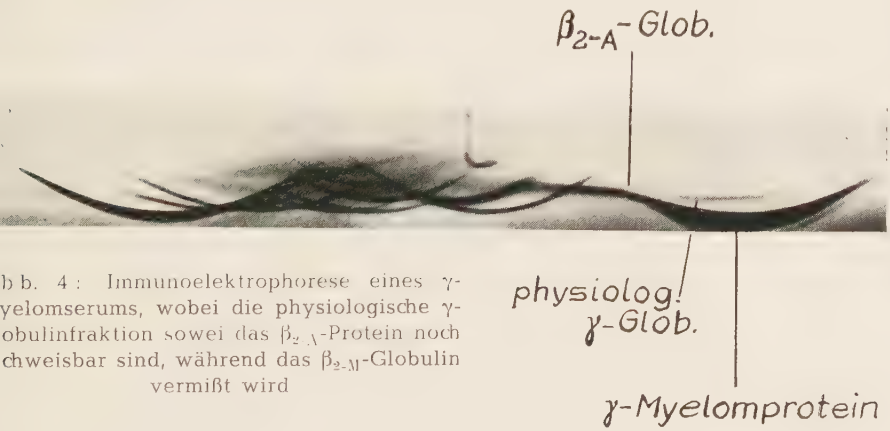


Abb. 4: Immunoelektrophorese eines γ-Myelomserums, wobei die physiologische γ-Globulinfraktion sowei das $\beta_{2\text{-A}}$-Protein noch nachweisbar sind, während das $\beta_{2\text{-M}}$-Globulin vermißt wird

Nach unseren klinischen und immunoelektrophoretischen Erfahrungen bei der Myelomatose (4, 23) dürfte es sich in diesem Fall hinsichtlich der Krankheitsphase um ein Frühstadium mit noch relativ günstiger Prognose handeln, da insbesondere die β-Immunfraktion und auch das physiologische γ-Globulin als Trägerfraktion für Antikörper noch vorhanden sind. Diese Aussage bezieht

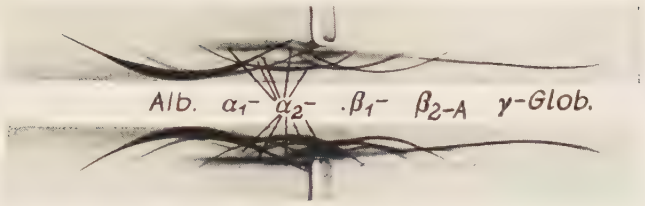
sich allerdings nur auf die immunologische Reaktionslage und auf die Eiweißstoffwechselverhältnisse und gibt keinen Aufschluß über andere Komplikationsmöglichkeiten bei der Myelomatose, etwa im Bereich des Knochensystems oder der Gewebe.

Im Harn des gleichen Patienten fanden sich zwei, etwa mit der Mobilität der Albumine wandernde Proteine, wovon die eine sehr schmal und kräftig (α_1-Lipoproteide), die andere schwach, jedoch als breites Präzipitat (Albumin?) imponierte. Weiterhin ließ sich ein schwach auspräzipitiertes, dem β-Globulin vergleichbares Protein darstellen. Es konnte jedoch im Harn kein Myelomprotein aufgezeigt werden.

In einem weiteren Fall mit einer allerdings klinisch nicht einwandfrei gesicherten Myelomatose, bei der neben einem unklaren Knochenmarksbefund eine Spontanfraktur im Bereich des Oberarms, außerdem ein Diabetes sowie eine Niereninsuffizienz vorlagen, konnte papierelektrophoretisch im Serum lediglich eine α_2-Vermehrung aufgedeckt werden. Immunoelektrophoretisch fanden sich eine starke Vermehrung das α_2-Glykoproteids und auch des α_2-Coeruloplasmins. Ein atypisches Protein konnte in keinem der aufgetrennten Serumabschnitte erfaßt werden (Abb. 5). Es könnte sich dennoch um ein α_2-Myelom handeln, wofür die Beobachtungstatsache spricht, daß die unter den α_2-Globulinen zuäußerst gelegene Präzipitationslinie sehr viel stärker und weitbogiger als üblich ausgefallen ist. Ein ähnlicher Fall wurde in der Literatur als sicheres α_2-Myelom beschrieben (15).

Die Myelompräzipitate, gleichviel welchen Typs liegen gesetzmäßig stets zuäußerst der einzelnen Eiweißsysteme und können mit den bekannten, im Serum vorhandenen Fraktionen verschmelzen, so daß oft nur die starke Präzipitationsanreicherung auf ein unphysiologisches Protein schließen läßt.

Normalserum



pathol. Serum

Abb. 5: Gegenüberstellung der Immunoelektrophorese eines normalen Serums sowie eines Serums mit deutlicher α_2-Vermehrung. Wegen der relativ stark ausgeprägten, am weitesten seitlich gelegenen α_2-Glykoproteidlinie wurde hier im Zusammenhang mit dem klinischen Befund an ein α_2-Myelom gedacht

In einem Fall mit ungeklärter, papierelektrophoretisch aufgedeckter β-Globulinvermehrung konnte immunoelektrophoretisch ein atypisches, zwischen β- und γ-Globulin gelegenes Präzipitat nachgewiesen werden. Es war zunächst nicht einwandfrei zu entscheiden, ob es sich dabei um ein Myelomprotein oder ein Paraprotein unbekannter Provenienz handelt, wie sie im Rahmen generalisierter lymphatischer Reaktionen auftreten können. Die geringe Konzentration und die Tatsache, daß diese Präzipitationslinie relativ kurzbogig, die β-Globulinfraktion einerseits und die γ-Globulinlinie andererseits schneidend verlief, spricht eher für ein atypisches Protein. Im übrigen waren klinisch keine Anzeichen für eine Myelomatose faßbar.

In einem weiteren Fall von Paraproteinose, bei gleichzeitig schwerer Hypoproteinämie war papierelektrophoretisch eine zwischen β- und γ-Globulin gelegene Präzipitationslinie bereits zu erkennen (Abb. 7). Immunoelektrophoretisch zeigte sich ein Äquivalent für diese Fraktion im Verlauf der γ-Präzipitationslinie, wobei das Paraprotein im mittleren

Drittel der γ-Globulinfraktion, gewissermaßen aufgelagert, in Erscheinung trat.

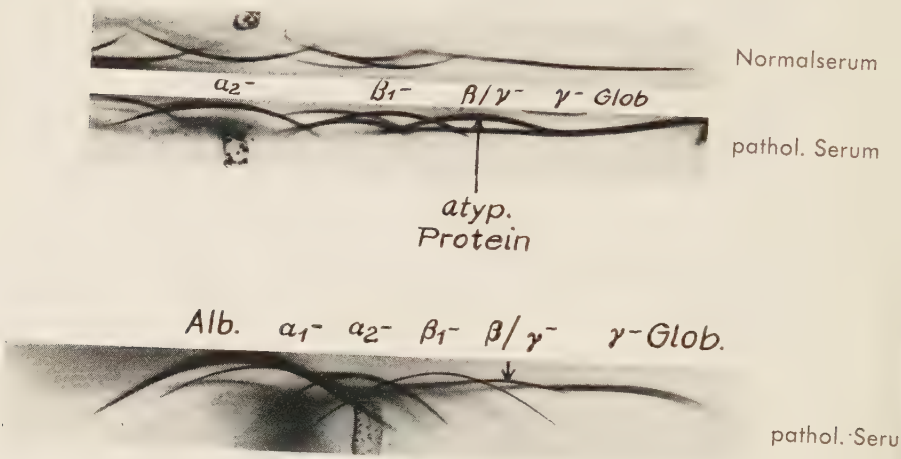


Abb. 6: In dieser Abbildung finden sich immunoelektrophoretische Befunde mit dem Nachweis von Zwischenproteinen im Bereich der β/γ-Zone

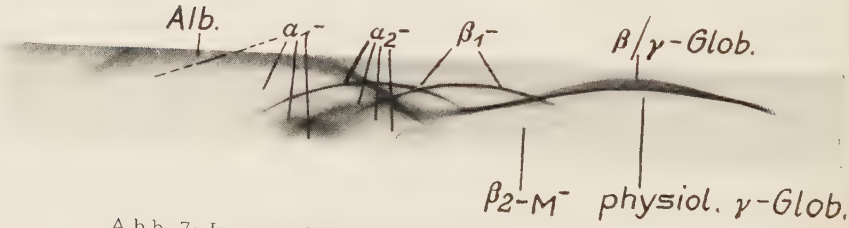


Abb. 7: Immunoelektrophorese eines stark hypoproteinämischen Serums mit dem Nachweis einer, immunologisch dem γ-Globulin verwandten, Fraktion

Im ersten Fall handelt es sich bei den Paraproteinen um ein, weder mit den β_1- noch mit den γ-Globulinen immunologisch identisches Protein. Die Tatsache allerdings, daß es dennoch mit einem Antinormalserum auspräzipitiert ist, spricht für eine immunologische Teilspezifität

mit physiologischen Globulinen, hier am ehesten mit solchen vom Typ der $\beta_{1\text{-}A}$-Unterfraktion. Im anderen Fall handelt es sich wohl um ein Paraprotein von γ-Globulinnatur.

Bei Fällen mit Herzinfarkt fand sich meist, sowohl bei papierelektrophoretischer als auch bei immunoelektrophoretisscher Differenzierung eine Vermehrung der a-Globuline, wobei auf Grund des immunoelektrophoretischen Ergebnisses insbesondere die Coeruloplasminfraktion, als eine α_2-Unterfraktion, an dieser Vermehrung beteiligt zu sein scheint.

Bei Diabetes ohne Komplikationen im Sinne eines Infektgeschehens (etwa Furunkulose, Tbc. etc.) war die α-Lipoproteinfraktion vermehrt, was insbesondere durch die Lipoidfärbung bewiesen werden konnte. Sonst ergaben sich immunoelektrophoretisch keine besonderen Kriterien.

Es konnten bei weiteren Erkrankungen in den entsprechenden Seren immunoelektrophoretisch folgende Abweichungen vom normalen Linienbild aufgezeigt werden: Bei einer Poliomyelitis wurde z. B. eine $\alpha_{2\text{-}M}$-Vermehrung, bei einer Claudicatio intermittens ein deutlich ausgeprägtes $\beta_{2\text{-}M}$-Globulin, bei einer Porphyrie eine Vermehrung der α_2-Glykoproteide und Lipoproteide, in zwei Fällen mit unklarem Symptomenkomplex (hohe BKS, Leukozytose) eine starke Vermehrung der α_2-Glykoproteide und in Fällen mit akut entzündlichen Symptomen ebenfalls eine Vermehrung der α-Glykoproteide gefunden. Bei akuter Endokarditis, sowie in einem Fall von Perikarditis waren außerdem die α_2-Coeruloplasminfraktion, sowie das $\alpha_{2\text{-}M}$ und im besonderen Fall der Perikarditis schließlich auch das α_1-Seromucoid auffallend vermehrt. Bei einer Mycosis fungoides ließen sich keine

Besonderheiten im Liniensystem der Immunoelektrophorese erkennen. Das gleiche gilt für eine Reihe weiterer hier untersuchter Seren, worunter u. a. auch die von Kranken mit Magenulkus, Gastritis, Herzvitien, Hypertonie, Apoplexie, Adipositas, vegetative Dystonie und destruktive Knochenerkrankungen im Sinne der Arthritis deformans fallen.

Die Tatsache, daß die meisten inzwischen identifizierten Fraktionen des menschlichen Serums aller Erfahrung nach auch unter gewissen methodischen Abwandlungen vielfach eindrucksvolle Charakteristika aufweisen und als solche prinzipiell reproduzierbar sind, hat die Immunoelektrophorese zu einer wertvollen serumanalytischen Technik erhoben, die auch im Rahmen klinischer Routineuntersuchungen einen Platz einnehmen wird. Die immunoelektrophoretischen Kriterien der verschiedenen Fraktionen und Unterfraktionen des menschlichen Serums wurden zwar in der Literatur (6, 7, 8, 18 a, c, 20) mehrfach dargelegt, dennoch sollen an dieser Stelle einige wichtige, für die Interpretation von Immunoelektrophoresen notwendige Tatsachen skizziert werden.

Die Qualität des Serumproteins wird immunoelektrophoretisch im wesentlichen durch drei Faktoren bestimmt: erstens durch die agarelektrophoretische Wanderungsgeschwindigkeit, die ihrerseits abhängig ist von der Pufferzusammensetzung, der Agarkonzentration, dem Agargitter und der angelegten Spannung, zweitens durch die Position der entsprechenden Präzipitationslinie innerhalb einer elektrophoretisch einheitlich gewanderten Gruppe von Eiweißfraktionen, drittens durch Länge und Form dieser Präzipitatbildung. Die Beurteilung immunoelektrophoretischer Befunde allein auf Grund der Proteinfärbung ist im allgemeinen ausreichend für den Nachweis von

Veränderungen vor allem im β-γ-Bereich und bei Vorliegen atypischer Fraktionen. Schwieriger ist die Beurteilung der Präzipitationslinien im Bereich der α-Globuline. Hier fallen Abweichungen nicht so sehr ins Auge, wie bei den Proteinen des β- und γ-Systems, obgleich auch sie einwandfrei nach Wanderungsgeschwindigkeit und Lage zueinander differenziert werden können. In Ergänzung zur Protinfärbung bewähren sich zur Identifizierung einzelner Komponenten in diesem Bereich Färbemethoden zur Darstellung von Glyko- und Lipoproteiden. Wir haben diese auf das hier vorliegende Untersuchungsmaterial nicht routinemäßig angewandt. Weitere zusätzliche Untersuchungsmethoden nach elktrophoretischer Trennung im Agargel, etwa die Darstellung fermenttragender Fraktionen (19, 21, 26, 27, 28) oder auch die Analysierung unphysiologischer Proteine mit Hilfe spezifischer Antiseren, bzw. im Absorptions- oder Präzipitationsversuch mit isolierten Fraktionen haben sich zwar im Rahmen der klinischen Grundlagenforschung außerordentlich bewährt, erlangen jedoch als Routinemethoden oder ergänzende Untersuchung keine so hohe Bedeutung. Die Verfahren sind zwar durchaus in einer größeren Klinik durchführbar, die Auswertung und Beurteilung der Ergebnisse setzen jedoch geschultes Personal voraus.

Somit konnte auf Grund der vorliegenden Untersuchungen gezeigt werden, daß die immunoelektrophoretische Analyse, mehr als bisher angenommen, auch im Rahmen der klinischen Routine eine Reihe neuer Befunde an pathologischen Seren zu Tage fördern kann. Die Deutung solcher Befunde, d. h. die Deutung abgewandelter Präzipitationslinien oder neu aufgetretener Präzipitate ist allerdings ohne Zuhilfenahme einer exakten Identitätsbeweisführung außerordentlich schwierig. Es werden wohl diese Probleme nicht allein von klinischer Seite gelöst werden können, sondern sie bedürfen sicher einer kombinierten Aufklärungsarbeit mit chemischen und biologischen Untersuchungsverfahren.

Bei dem Versuch, die Befunde der üblichen Serumuntersuchungen den immunoelektrophoretisch faßbaren Kriterien gegenüberzustellen, können keine gesetzmäßigen Beziehungen aufgezeigt werden, d. h. es lassen sich z. B. beim Nachweis eines Paraproteins in geringer Konzentration nicht unbedingt adäquate Befunde der Serumlabilitätsteste feststellen. Auch die papierelektrophoretischen Ergebnisse zeigen keine verbindlichen Zusammenhänge mit denen der Serumuntersuchungen. Die Feststellungen bei Vergleich der verschiedenen Untersuchungsergebnisse des Serums überraschen insofern nicht, als bekannt ist, daß die Serumlabilitätsteste als unspezifische Reaktionen gelten, die lediglich etwas über das Verhältnis von feindisperser (Albumin) zu grobdisperser (Globulin) Phase des Serums aussagen. Die Immunoelektrophorese dagegen ist eine vorwiegend qualitative, hochdifferenzierte Methode, die über bereits kleinste Abwandlungen der Serumproteinsysteme Aufschluß gibt.

Zusammenfassung

In vorliegender Arbeit wird die Bedeutung der Immunoelektrophorese als klinisch zusätzliche Routinemethode an Hand der Befunde eines ausgewählten Krankengutes diskutiert. Es wurde dabei bewußt auf spezielle Färbe- oder Fermentmethoden im Agar verzichtet und lediglich das proteingefärbte Liniensystem zur Differenzierung herangezogen. Die üblichen klinischen Untersuchungen des Serums wurden bei der Gesamtbeurteilung der Befunde mit berücksichtigt. Auf Grund dieser Ergebnisse konnte festgestellt werden, daß neben der Papierelektrophorese und den Serumlabilitätstesten in einer nicht geringen Zahl von Einzelfällen die Immunoelektrophorese eine weitere Differenzierung pathologischer Seren ermöglicht. Strenge Korrela-

tionen zwischen den immunoelektrophoretischen Befunden und den Serumlabilitätstesten konnten nicht aufgezeigt werden.

Literatur

(1) Berg, G., E. Roller und H. Leisle: Gastroenterologia **95:** 88 (1961). — (2) Cleve, H., F. Hartmann und R. Ritter: Dtsch. Arch. klin. Med. **204:** 393 (1957). — (3) Frenger, W., F. Scheiffarth, H. Götz und G. Berg: Diagnostische Verfahren der Immunologie in N. Henning: Klinische Laboratoriumsdiagnostik, 2. Aufl. Urban und Schwarzenberg 1960. — (4) Götz, H. und F. Scheiffarth: Acta hämat. (Basel) **25:** 361 (1961). — (5) Götz, H., G. Berg und F. Scheiffarth: Z. Immun. Forsch. **114:** 72 (1957). — (6) Grabar, P.: Bull. Soc. Chim. biol. (Paris) **36:** 65 (1954). — Dtsch. med. Wschr. **79:** 1916 (1954); Zbl. Bakt. **164:** 15 (1955). — (7) Grabar, P. und P. Burtin: Analyse immuno-électrophoretique. Application avec liquides biologiques humains. Masson et Cie, Paris 1960. — (8) Grabar, P. und C. A. Williams: Biochim. Biophys. Acta **10:** 193 (1953); Biochim. Biophys. Acta **17:** 67 (1955). — (9) Grassmann, W. und K. Hannig: Dtsch. Med. Wschr. **76:** 333 (1951). — (10) Gugler, E., G. v. Muralt und R. Bütler: Schweiz. med. Wschr. **703:** (1959). — (11) Hartmann, F.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **63:** 213 (1957). — (12) Hartmann, F., J. Bargob und H. Cleve: Dtsch. Arch. klin. Med. **204:** 708 (1958). — (13) Heremans, I.: Les globulines sériques du système gamma. Leur nature et leur pathologie. Masson et Cie, Paris 1961. — (14) Kanzow, U., G. Franken und F. Kuhn: Dtsch. Med. Wschr. **50.** — (15) Lohss, F.: Verh. dtsch. inn. Med. **66:** 98 (1961). — (16) Martin, E., J. J. Scheidegger, P. Grabar et C. Williams: Acad. suisse Sci. méd. **10:** 193 (1954). — (17) Scheiffarth, F., G. Berg und H. Götz: Immunoelektrophorese in Klinik und Praxis. Urban und Schwarzenberg, München 1962. — (18) Scheiffarth, F. und H. Götz: Int. Arch. Allergy **16:** 61 (1959). — Acta hämatol. **22:** 3, in Henning, N.: Praktische Ergebnisse neuer klinischer Forschung. Friedrich-Karl Schattauer-Verlag, Stuttgart 1962. — (19) Scheiffarth, F., H. Götz und F. Czagany: Med. Welt 28: 1449 (1961). — (20) Scheiffarth, F.,

H. Götz und W. Frenger: Ärztl. Wschr. **27:** 573 (1956). — (21) Scheiffarth, F., H. Götz und H. Knopff: Acta hämat. **26:** 169 (1961). — (22) Scheiffarth, F., H. Götz und G. Schernthaner: Clin. chim. Acta **6:** 481 (1961). — (23) Scheiffarth, F., H. Götz und K. Soergel: Klin. Wschr. **36:** 82 (1958). — (24) Scheiffarth, F., H. Götz und G. Thuma: Clin. chim. Acta **7:** 355 (1962). — (25) Scheiffarth, F., H. Götz und H. Warnatz: Med. Welt 17: 893 (1960). — (26) Scheiffarth, F., H. Warnatz und H. Götz: Med. Welt 43: 2216 (1961). — (27) Uriel, J.: Bull. Soc. Chim. biol. **105:** Suppl. I (1957). — (28) Uriel, J., H. Götz und P. Grabar: Schweiz. med. Wschr. **87:** 431 (1957). — (29) Vorlaender, K. O., K. W. Fritz und J. Ross: Med. Welt 17: 883 (1960). — (30) Wieme, R. J.: Studies in Agar Gel Electrophoresis. Arscia Uitgaven N. V. Brussel 1959 BIV. — Applications diagnostiques de l'enzymo-électrophorèse. Protides biol. Fluids (Proc. 6th Coll. Prot., Bruges, May 1958: 236. Elsevier Publ. Co. Amsterdam 1959. — (31) Wüst, H., G. Berg und H. Schön: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **66:** 216 (1960).

Copyright by Friedrich-Karl Schattauer-Verlag, Stuttgart. — Der Verlag behält sich alle Rechte, besonders die des Nachdruckes, der Vervielfältigung und der Übersetzung, vor.

Sonderabdruck

DIE MEDIZINISCHE WELT

SCHRIFTLEITUNG:
DOZ. DR. E. VOLHARD · DOZ. DR. P. MATIS · DR. F. KNÜCHEL

ÄRZTLICHE WOCHENSCHRIFT BEGRÜNDET VON FRANZ VOLHARD

FRIEDRICH KARL SCHATTAUER-VERLAG · STUTTGART

21. Dezember 1963 / Nr. 51

Immunoelektrophoretische Phänomene bei der Analyse pathologischer Seren

II. Mitteilung: Zusammenstellung besonderer Befunde aus eigenem Beobachtungsgut und ihre Interpretation bei Vergleich mit papierelektrophoretischen Ergebnissen der jeweils entsprechenden Seren

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. N. Henning)

H. GÖTZ, F. SCHEIFFARTH und E. BAIGGER

In einer vorhergehenden Mitteilung (2) wurden routinemäßig erhobene immunoelektrophoretische Serumbefunde eines begrenzten klinischen Krankengutes mitgeteilt. In dieser Arbeit wird versucht, an Hand einer vergleichenden Übersichtsdarstellung papierelektrophoretischer und immunoelektrophoretischer Befunde einerseits den Wert der zusätzlichen immunoelektrophoretischen Analyse eines pathologischen Serums, andererseits Beziehungen zwischen immunoelektrophoretischem Befund und Krankheitsprozeß aufzuzeigen.

Es ist festzustellen, daß seit Einführung der Immunoelektrophorese in die klinische Routine-Diagnostik zahlreiche neuere Erkenntnisse auf dem Gebiet der Serumproteinveränderungen bei den verschiedensten Erkrankungen das bisherige Wissen

Für Literaturangaben:

Med. Welt 1963: 2611—2614

bereichert haben. Im einschlägigen Schrifttum ist zwar inzwischen über immunoelektrophoretische Phänomene pathologischer Seren vielfach berichtet, wir halten es dennoch gerechtfertigt, nochmals auf solche Befunde näher einzugehen und Hinweise zu geben, die eine stichhaltige Interpretation immunoelektrophoretischer Serumbefunde ermöglichen.

Im **Abschnitt I** (Abb. 1a—d) findet sich eine Gegenüberstellung von papierelektrophoretisch faßbarer α_2-Vermehrung verschiedener Genese mit entsprechenden immunoelektrophoretischen Ergebnissen, die in dieser Übersicht aus didaktischen Gründen halbschematisch wiedergegeben sind.

Papierelektrophoretisch läßt sich, abgesehen von einem ausgeprägten nephrotischen Syndrom (Abb. 1a) allein aus der α_2-Vermehrung, die durch die deutlich stärkere Farbintensität der Fraktion auch ohne Auswertung ins Auge fällt, keine weitere Schlußfolgerung auf ursächliche Faktoren dieses Phänomens ziehen. Es kann also nicht entschieden werden, ob es sich um ein akutes Entzündungssyndrom, um den Ausdruck eines malignen Krankheitsprozesses oder gar um das Auftreten eines atypischen Proteins handelt.

In den abgebildeten Beispielen können im Falle des nephrotischen Syndroms (Abb. 1a) durch die zusätzliche immunoelektrophoretische Analyse folgende Aussagen gemacht werden: es liegt eine Vermehrung des $\alpha_{2\text{-M}}$-Globulins und des Lipoproteids vor, außerdem handelt es sich um eine Form des Immunproteinmangels, d. h. Fehlen des $\beta_{2\text{-A}}$- und starke Verminderung des γ-Globulins. In Abb. 1b handelt es sich vorwiegend um ein akutes Entzündungssyndrom, da praktisch alle Fraktionen des α-Bereiches, mit Ausnahme des Coeruloplasmins und auch sprechenden immunoelektrophoretischen Ergebnissen. Auf dem Papierelektrophoresestreifen der Abb. 2a läßt sich eine deutliche Vermehrung des β-Globulins erkennen. Man würde also aus diesem des $\alpha_{2\text{-M}}$-Globulins an der Vermehrung offensichtlich beteiligt sind. Der dritte Fall mit α_2-Vermehrung

Abschnitt I

Abb. 1a

Abb. 1b

Abb. 1c

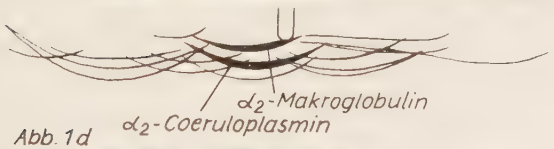
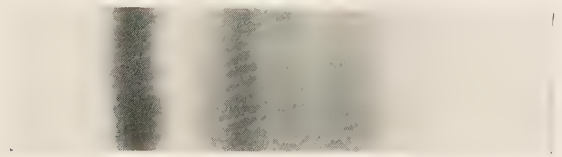


Abb. 1d



zeigt schließlich das Serum eines Kranken mit Karzinose, wobei hier vorwiegend $\alpha_{2\text{-}M}$-Globulin und auch die Coeruloplasminfraktion verstärkt auspräzipitiert sind (Abb. 1c).

Untersuchungen mit der Oxydasereaktion bestätigten die Tatsache, daß das Coeruloplasmin in diesem Serum gegenüber Normalserum stark vermehrt war.

In einem weiteren Beispiel mit papierelektrophoretisch festgestellter α_2-Vermehrung ist die zuäußerst gelegene α_2-Glykoproteidfraktion zur Hauptsache an der α_2-Vermehrung beteiligt (Abb. 1d).

Auf Grund des klinischen Befundes (im Knochenmarksausstrich massenhaft plasmazelluläre Elemente, osteolytische Knochenveränderungen) mußte in diesem Fall an eine Paraproteinose im Sinne eines Myeloms gedacht werden.

Im **Abschnitt II** (Abb. 2a—d) findet sich eine Gegenüberstellung von papierelektrophoretisch faßbarer β-Vermehrung verschiedener Genese mit entsprechenden immunoelektrophoretischen Ergebnissen. Auf dem Papierelektrophoresestreifen der Abb. 2a läßt sich eine deutliche Vermehrung des β-Globulins erkennen. Man wurde also aus diesem papierelektrophoretischen Befund eine Vermehrung des β-Siderophilins oder des β-Lipoproteids ableiten. Wie jedoch die immunoelektrophoretische Analyse zeigt, ist diese Vermehrung der β-Globuline einwandfrei durch ein atypisches Protein mit immunologischer Verwandtschaft zum γ-Globulin bedingt. Im Zusammenhang mit dem klinischen Befund handelte es sich hier um kein Myelom. In Abb. 2b wird ebenfalls eine Papierelektrophorese mit starker Anfärbung der β-Globuline gezeigt. Im Agar-Gel wird hier eine breite, dem Siderophilin aufgelagerte Präzipitationsbande nachgewiesen, die das immunoelektrophoretische Äquivalent eines β_1-Myelomproteins darstellt. Das physiologische γ-Globulin ist vermindert, die $\beta_{2\text{-}A}$-Fraktion sowie das β_2-Makroglobulin werden vermißt. Der Befund stand im Einklang mit der klinischen Diagnose. Die Abb. 2a zeigt zwei schmale Papierelektrophoresestreifen,

Abschnitt II

Abb. 2a

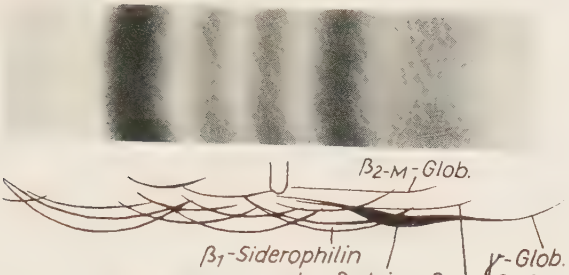


Abb. 2b

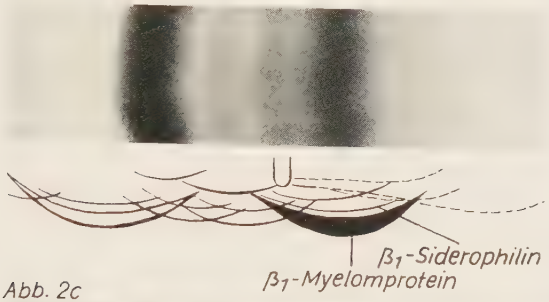


Abb. 2c

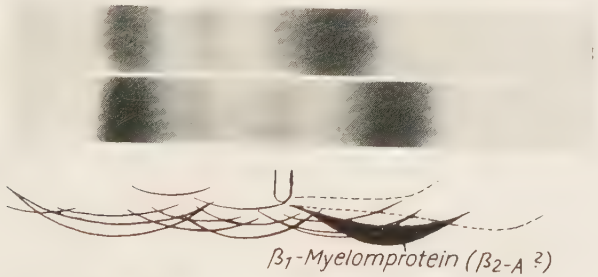
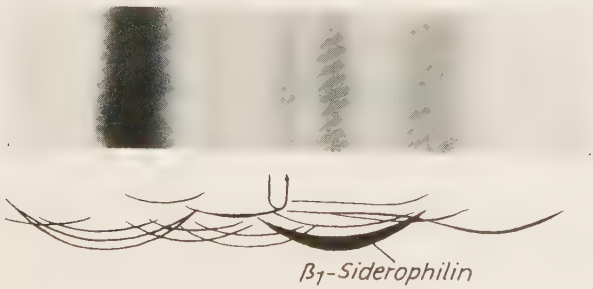


Abb. 2d



wobei auf dem unteren eine stark vermehrte Fraktion im Bereich der β-Globuline sichtbar wird; allerdings kommt hier die Zone der stärksten Farbintensität mit dem physiologischen β-Globulin nicht völlig zur Deckung, d. h. die angereicherte β-Fraktion besitzt eine etwas geringere Wanderungsgeschwindigkeit als das normale Globulin. Eine γ-Globulinkomponente kann papierelektrophoretisch kaum mehr aufgezeigt werden. Die immunoelektrophoretische Analyse ergab in diesem Fall einwandfrei ein neben der Präzipitationslinie des Siderophilins in weitem Bogen verlaufendes Präzipitat, das aller Erfahrung nach einem β_2-($\beta_{2\text{-A}}$?)-Myelomprotein entspricht. Im Bereich der γ-Globulinfraktion fand sich im vorliegenden Beispiel noch eine Spur des physiologischen Globulins, vermißt wurden dagegen ebenfalls die β-Unterfraktionen $\beta_{2\text{-A}}$ sowie $\beta_{2\text{-M}}$. In dem oberen Streifen wird das papierelektrophoretisch getrennte Serum eines Nephrotikers (Lipoidnephrose) mit einer atypischen Fraktion zwischen α_2- und β-Globulinen gegenübergestellt. Immunoelektrophoretisch waren hier das $\alpha_{2\text{-M}}$-Globulin, die α- und β-Lipoproteide, sowie das $\beta_{2\text{-M}}$-Globulin stark auspräzipitiert. In Abb. 2d kann durch die Ergänzung des immunoelektrophoretischen Befundes bewiesen werden, daß es sich hier um eine Vermehrung des β-Siderophilins handelt (Regenerationsphase eines Blutspenders).

Im **Abschnitt III** (Abb. 3a—h) finden sich verschiedenartige Befunde mit bereits papierelektrophoretisch faßbaren Zwischenfraktionen im Bereich der β/γ-Globuline. Diese Fraktionen unterscheiden sich sowohl durch ihre Intensität, als auch durch ihre Position, d. h. sie reichen bis in die Zone der β- oder γ-Globuline, von welchen sie sich mehr oder weniger scharf gegen die physiologische Komponente abgrenzen. Immunoelektrophoretisch finden sich gerade in diesen Beispielen außerordentlich verschiedenartige Befunde.

So läßt sich im Falle der Abb. 3a das Zwischenprotein (das papierelektrophoretisch hier fast mit dem γ-Globulin verschmilzt) einwandfrei als eine Anreicherung des $\beta_{2\text{-M}}$-Globulins identifizieren. Es besteht außerdem eine Vermehrung des physiologischen γ-Globulins.

Daraus kann der Schluß gezogen werden, daß es sich hier um eine chronische Entzündung mit Beteiligung der Leber handeln muß. Klinisch erwies sich das Krankheitsbild als chronische Hepatitis mit Leberparenchymschädigung mit dem bioptischen Befund einer Präzirrhose.

In Abb. 3b fällt bereits papierelektrophoretisch eine relativ stark angefärbte Fraktion im Bereich der schneller wandernden γ-Globuline auf. In den weiteren Abbildungen, nämlich 3b und 3d, finden sich fast gleichartige papierelektrophoretische Befunde, wobei allerdings die stark angefärbte β/γ-Fraktion im Falle der Abb. 3c mehr Beziehung zu den β_1-Globulinen aufnimmt, d. h. eine relativ größere Wanderungsgeschwindigkeit als die β/γ-Proteine der Abb. 3b und d aufweist.

Es handelt sich in den drei Fällen zweifellos um atypische Proteine, die physiologischerweise im Serum nicht nachgewiesen werden. Die in diesen Fällen vorgelegenen klinischen Befunde konnten zur Klärung der abwegigen Proteine nicht entscheidend beitragen, d. h. es wurden bei den entsprechenden Patienten jeweils eine stark beschleunigte BKS, pathologische Serumlabilitätsteste mit positiver Takata-Ara-Reaktion und pathologische Thymolwerte nachgewiesen. Im Sternalmark dieser Kranken fanden sich in den Fällen 3b und d jeweils eine Anreicherung retikulärer Elemente, im Falle 3c eine plasmazelluläre Reaktion, die jedoch nicht den Rahmen eines Infektsyndroms überschritt, so daß der Verdacht auf eine Myelomatose zunächst fallengelassen wurde.

Es kann gezeigt werden, daß es sich bei dem in der Abb. 3b zur Darstellung gelangten atypischen Protein einwandfrei um ein $\beta_{2\text{-M}}$-Globulin vom Typ des Makroglobulins Waldenström, daß es sich im Falle der Abb. 3c wie auch im Falle der Abb. 3d

Abschnitt III

Abb. 3a

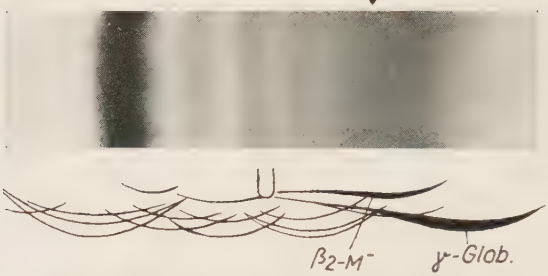


Abb. 3b

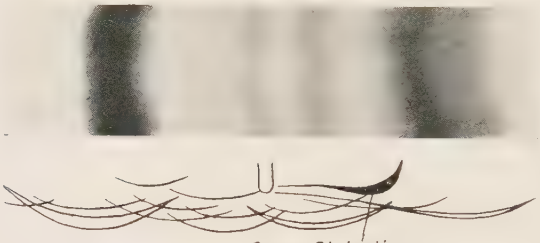


Abb. 3c

Abb. 3d

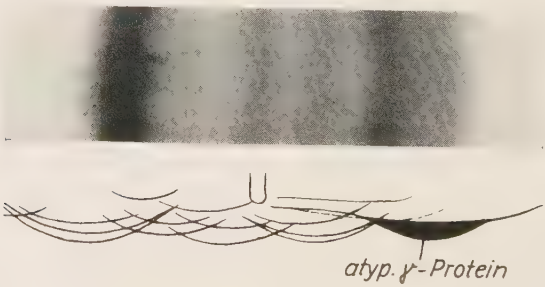


Abb. 3e

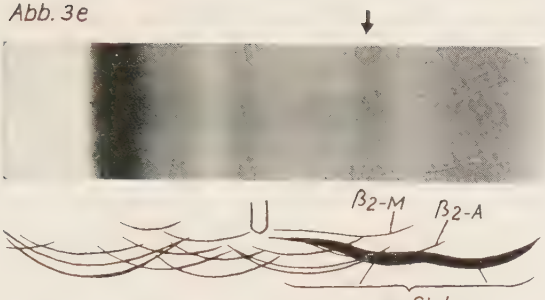


Abb. 3f

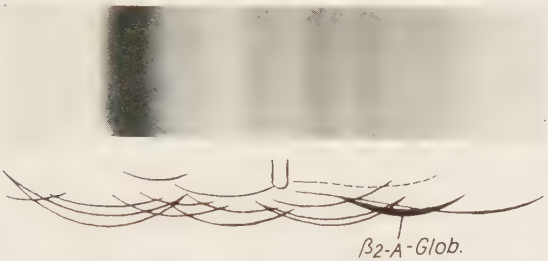


Abb. 3g

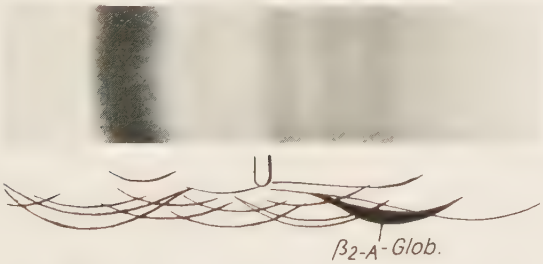


Abb. 3h

jeweils um ein Protein mit immunologischer Teilspezifität der langsam wandernden physiologischen γ-Globuline handelt.

Das Protein in Abb. 3c konnte als Myelomprotein identifiziert werden, wie die weitere Entwicklung des klinischen Verlaufes mit entsprechenden Knochenveränderungen, zusammen mit dem ebenfalls erst später erhobenen typischen Sternalmarkbefund zeigte.

Der immunoelektrophoretische Befund für das Serum der Abb. 3d ergibt eine Präzipitatanreicherung in der mittleren Zone der physiologischen γ-Globulinfraktion. Dies besagt lediglich, daß es sich bei dem atypischen Protein um ein dem normalen γ-Globulin immunologisch verwandtes Protein handelt.

Die weitere klinische Beobachtung führte zu keinen nennenswerten Neuerungen der Befunde, d. h. es handelte sich hier sehr wahrscheinlich um eine maligne Retikulose.

In den Abb. 3e—h zeichnen sich die im β/γ-Globulinbereich darstellbaren Komponenten gegen die benachbarten physiologischen auf dem Papierstreifen relativ scharf ab. Immunoelektrophoretisch ergeben sich aber auch hier recht unterschiedliche Befunde. So muß das in der Abb. 3e gezeigte Zwischenprotein als eine dem γ-Globulin zugehörige Fraktion identifiziert werden (siehe auch Abb. 3e). Das Zwischenprotein der Abb. 3f und der Abb. 3g erweist sich jeweils als $\beta_{2\text{-A}}$-Globulin, wobei im Falle 3f offensichtlich eine geringere Konzentration als bei 3g vorliegt und wobei als Nebenbefund in 3f das physiologische Makroglobulin vermißt wird. In beiden Fällen kommt das atypische Protein mit dem physiologischen $\beta_{2\text{-A}}$-Globulin genau zur Deckung, weshalb die Bezeichnung derartiger atypischer Fraktionen als „Paraproteine" u. E. doch etwas in Frage gestellt werden muß. Im Beispiel der Abb. 3h handelt es sich, wie schon dem Papierstreifen anzusehen ist, um eine hochgradige Hypoproteinämie, wobei das β/γ-Zwischenprotein immunoelektrophoretisch als

ein atypisches Protein im langsamer wandernden γ-Bereich imponiert. Man gewinnt hier den Eindruck, daß diese β/γ-Fraktion sich mit dem physiologischen γ-Globulin sogar überschneide.

Die Beurteilung solcher Phänomene ist allerdings bei Vorliegen nicht optimaler Präzipitationsbedingungen, etwa wie hier, bei Antigenüberschuß, nicht immer exakt möglich, zumal unterschiedliche Diffusionsvorgänge zwischen physiologischen und pathologischen Eiweißkörpern gewisse Fehldeutungen bedingen können. Von den klinischen Befunden dieser Kranken (3e—3h) waren auch hier, wie in den vorhergehenden der Gruppe III die stark beschleunigte BKS, Verschiebungen in den Serumlabilitätstesten sowie uncharakteristische Knochenmarksbefunde, hier praktisch nur mit retikulozytärer Reaktivität, auffällig.

Im **Abschnitt IV** finden sich Beispiele mit starker γ-Globulinvermehrung, wobei in diesen Fällen die Proteinanreicherungen streng auf den γ-Globulinbereich beschränkt sind. Immunoelektrophoretisch imponiert im Beispiel 4a lediglich eine Verstärkung der Präzipitationslinie für das γ-Globulin.

Es handelte sich hier unter Berücksichtigung der klinischen und klinisch-chemischen Befunde um ein subchronisches Entzündungssyndrom.

Die in den Abb. 4b und c wiedergegebenen immunoelektrophoretischen Befunde zeigen Beispiele für γ-Myelome, wobei im ersten Fall das γ-Myelomprotein mit dem physiologischen als langsamer wandernde Komponente in Erscheinung tritt. Im Falle 4d kann immunoelektrophoretisch das atypische Protein als ein γ-Globulin identifiziert werden, das mit der physiologischen γ-Fraktion immunologisch offenbar wenig verwandt ist, da hier einwandfrei ein Kreuzungsphänomen der beiden Präzipitationslinien vorliegt.

Obgleich Papierstreifen und immunoelektrophoretischer Befund durchaus für ein Myelomprotein sprechen konnten, erwies sich in diesem Beispiel das klinische Bild keines-

Abb. 4a

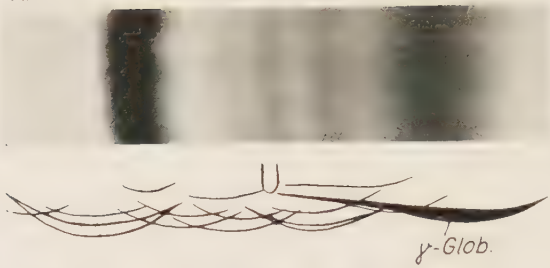


Abb. 4b

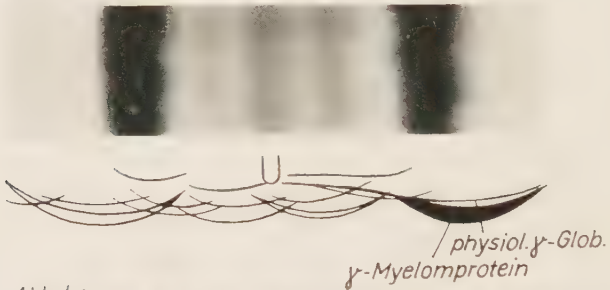


Abb. 4c

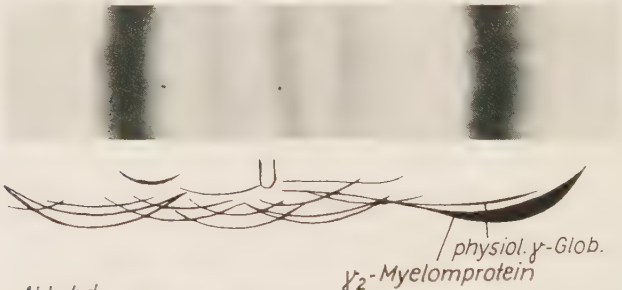
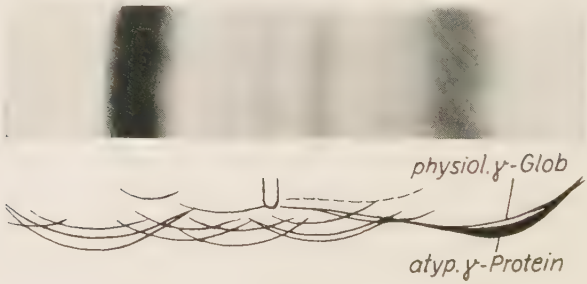


Abb. 4d



wegs als Kahlersche Erkrankung. Es konnte zumindest weder im Knochenmark noch am Skelett Entsprechendes nachgewiesen werden. Es wäre lediglich noch daran zu denken, daß hier eine ausschließlich viszerale Form der Myelomatose vorlag. Der Nachweis eines Myelomproteins in anderen Körperflüssigkeiten außer im Serum, d. h. etwa im Harn, Liquor oder Speichel gelang bei diesem Patienten nicht.

Im **Abschnitt V** seien schließlich einige Beispiele zusammengestellt, bei welchen papierelektrophoretisch keine nennenswerte Dys- oder Paraproteinämie erkennbar ist, bei welchen jedoch immunoelektrophoretisch einwandfrei abgrenzbare Besonderheiten nachweisbar waren. So konnte im Serum der Abb. 5a — bei mehrfachen Kontrollen in gleicher Weise reproduzierbar — ein feines, kurzbogiges Präzipitat als langsam wanderndes γ-Globulin nachgewiesen werden, das mit der physiologischen γ-Globulinfraktion offenbar eine partielle Identität zeigt (Berührung der Präzipitationsbögen ohne Kreuzungsphänomen).

Klinisch ergab sich überraschenderweise der Befund einer typischen Myelomatose.

Im Beispiel 5b ist ein ähnliches, immunoelektrophoretisches Phänomen darstellbar, wobei hier das atypische Protein die normale γ-Globulinfraktion einwandfrei überschneidet, wodurch die Artfremdheit dieses Proteins gegenüber dem physiologischen γ-Globulin bewiesen werden kann. Papierelektrophoretisch ist in diesem Fall eine gewisse Differenzierung des γ-Globulin-Komplexes in zwei Komponenten möglich, wenn auch nicht eindrucksvoll.

Klinisch konnten hier, abgesehen von einer stark beschleunigten BKS, keine Besonderheiten festgestellt werden. Kontrollen nach einer etwas längeren Beobachtungszeit konnten hier noch nicht vorgenommen werden.

In den Abb. 5c und d finden sich immunoelektrophoretisch zusätzliche, feine Unterfraktionen im Be-

Abb. 5a

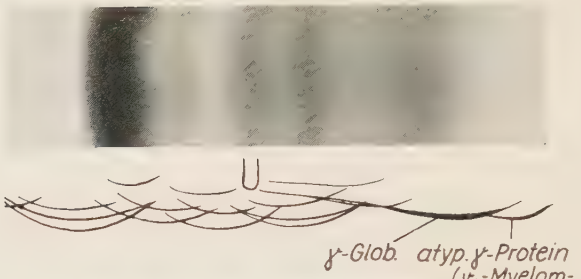


Abb. 5b

Abb. 5c

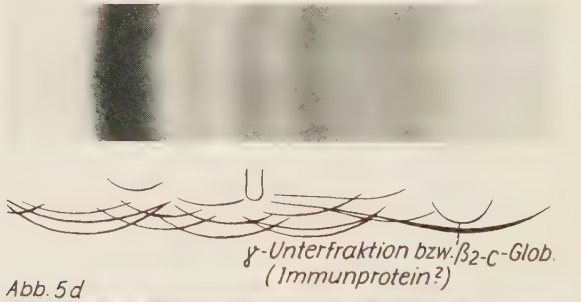
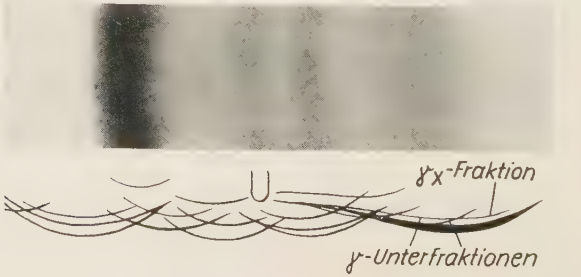


Abb. 5d



reich der γ-Globuline, wobei die Präzipitationslinie mit kleinem Radius im Beispiel der Abb. 5c dem mehrfach beschriebenen c-reaktiven Protein (4) und die im Beispiel der Abb. 5d nachweisbare feine und langgestreckte, mit dem normalen Globulin fast parallel verlaufende Linie dem von Schultze erstmals beschriebenen γ_X-Protein (3) entspricht. Außerdem läßt sich im Serum 5d eine weitere γ-Unterfraktion darstellen, wie sie früher in anderem Zusammenhang bereits beschrieben wurde (1). Daß allerdings gleichzeitig, wie in dem hier gezeigten Beispiel, mehrere Unterfraktionen im γ-Bereich nachweisbar werden, ist aus der bisherigen Literatur nicht bekannt.

Vorliegende Zusammenstellung erhebt insofern nicht Anspruch auf Vollständigkeit, als hierin nicht alle möglichen immunoelektrophoretisch faßbaren Kriterien für Atypien in der Konstellation der Serumeiweißkörper wiedergegeben sind. Sie soll lediglich veranschaulichen, in welchem Ausmaß die immunoelektrophoretische Analyse zu den bekannten Serumuntersuchungen noch durchaus wesentliche Befunde aufzuzeigen vermag. Möglicherweise ergeben sich, wie bereits in einigen Fällen angedeutet, Beziehungen zwischen Knochenmark- und immunoelektrophoretischem Befund, d. h. zwischen zirkulierenden Eiweißkörpern und den entsprechenden zellulären Bildungsstätten. Sicher lassen sich da und dort aber auch Beziehungen zwischen bestimmten immunoelektrophoretischen Resultaten und der Krankheitsphase bzw. der Prozeßaktivität aufzeigen.

Zusammenfassung

In der vorliegenden zweiten Mitteilung über immunoelektrophoretische Phänomene bei der Analyse pathologischer Seren wird versucht, an Hand einiger praktischer Beispiele, die zum Teil aus dem mehrjährigen Erfahrungsgut der Klinik stammen, den differentialdiagnostischen Wert der immuno-

elektrophoretischen Analyse eines pathologischen Serums in Ergänzung zur einfachen Papierelektrophorese aufzuzeigen. Es soll insbesondere demonstriert werden, wie auch im Rahmen klinischer Routineuntersuchungen immunoelektrophoretische Befunde möglicherweise für therapeutische Konsequenzen und prognostische Aussagen Bedeutung erlangen können.

Literatur

(1) Cleve, H., und F. Hartmann: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. **63**: 637 (1957). — (2) Scheiffarth, F., H. Götz und E. Baigger: Med. Welt **1963** (im Druck). — (3) Schultze, H. E., G. Schwick, J. Sonnet, J. Heremans und J. L. Michaux: Klin. Wschr. 1960: 62. — (4) Zach, J., und K. Zimmermann: Klin. Wschr. 1959: 160.

Weitere Literaturangaben siehe Mitt. I [Med. Welt 48: 2442 (1963)],

Copyright by Friedrich-Karl Schattauer-Verlag, Stuttgart. — Der Verlag behält sich alle Rechte, besonders die des Nachdruckes, der Vervielfältigung und der Übersetzung, vor.

LEBENSLAUF

Am 30. 7. 1937 wurde ich, EVA CHRISTA MARIA BAIGGER als Tochter des Oberbaurats OSKAR BAIGGER und seiner Ehefrau EMMA geb. SCHMID in Korntal/Württemberg geboren.

Im Herbst 1943 trat ich in die Volksschule in Burtenbach/Schwaben ein. Ab September 1948 besuchte ich die Wilhelm-Löhe-Schule, Schulzweig Realgymnasium, in Nürnberg und erhielt im Juli 1957 das Reifezeugnis dieser Anstalt.

Im November 1957 begann ich mein Medizinstudium an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen. Hier legte ich im Oktober 1958 das Vorphysikum, im April 1960 das Physikum und am 17. 9. 1963 das medizinische Staatsexamen ab.